

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Kummer

**Perioralni dermatitis: dijagnostički i terapijski
pristup**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc. dr. sc. Zrinke Bukvić Mokos i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD	1
4. PERIORALNI DERMATITIS	2
4.1. Definicija.....	2
4.2. Epidemiologija.....	2
4.3. Etiopatogeneza	3
4.3.1. Lokalni kortikosteroidi	3
4.3.2. Kožni iritansi.....	5
4.3.3. Fizikalni čimbenici	6
4.3.4. Hormonski čimbenici.....	6
4.3.5. Mikrobiološki čimbenici	6
4.4. Klinička slika.....	6
4.4.1. Klasični perioralni dermatitis	6
4.4.2. Lupoidni perioralni dermatitis	9
4.4.3. Granulomatozni perioralni dermatitis dječje dobi	9
4.5. Dijagnoza	10
4.6. Diferencijalna dijagnoza	12
4.6.1. Diferencijalna dijagnoza klasičnog POD	12
4.6.1.1. Rosacea.....	12
4.6.1.2. Seborejički dermatitis.....	13
4.6.1.3. Kontaktni alergijski dermatitis	13
4.6.1.4. Iritativni kontaktni dermatitis	13
4.6.1.5. "Lip-licking" heilitis	14

4.6.1.6. Acne vulgaris	14
4.6.1.7. Gram-negativni folikulitis.....	15
4.6.1.8. Demodikoza.....	15
4.6.1.9. Acrodermatitis enteropatica	15
4.6.1.10. Eruptivni siringomi	15
4.6.2. Diferencijalna dijagnoza CGPD	16
4.6.2.1. Granulomatozna rosacea	16
4.6.2.2. Sarkoidoza.....	16
4.6.2.3. Lupus miliaris disseminatus faciei	17
4.6.2.4. Blau sindrom.....	17
4.7. Terapija.....	17
4.7.1. Lokalna terapija.....	18
4.7.1.1. Nulta terapija.....	19
4.7.1.2. Metronidazol	19
4.7.1.3. Lokalni eritromicin.....	20
4.7.1.4. Azelaična kiselina	20
4.7.1.5. Adapalen.....	21
4.7.1.6. Pimekrolimus	21
4.7.1.7. Takrolimus.....	21
4.7.1.8. Ihtiol (amonijev bituminosulfonat)	21
4.7.1.9. Fotodinamička terapija.....	22
4.7.2. Sustavna terapija	22
4.7.2.1. Oralni tetraciklini	22
4.7.2.2. Oralni makrolidi.....	23
4.7.2.3. Izotretinoin	23

5. ZAKLJUČAK.....	24
6. ZAHVALE	25
7. POPIS LITERATURE	26
8. ŽIVOTOPIS	31

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

POD	perioralni dermatitis
FACE	engl. facial Afro-Caribbean childhood eruption (hrv. afro-karipska erupcija na licu u dječjoj dobi)
CGPD	engl. childhood granulomatous periorificial dermatitis (hrv. granulomatozni perioralni dermatitis dječje dobi)
PODSI	engl. perioral dermatitis severity index (hrv. indeks težine kliničke slike perioralnog dermatitisa)

1. SAŽETAK

Perioralni dermatitis: dijagnostički i terapijski pristup

Ana Kummer

Perioralni dermatitis (POD) česta je dermatoza, nerijetko kroničnog tijeka. Najčešće obolijevaju žene, u dobi od 15 do 45 godina. Osim klasičnog oblika perioralnog dermatitisa, postoji lupoidni i granulomatozni perioralni dermatitis. U dječjoj dobi češće se javlja granulomatozni oblik, koji obično nastaje u predpubertetskom razdoblju i to većinom u dječaka. U etiologiji perioralnog dermatitisa važna je prolongirana uporaba lokalnih preparata, od kojih su najvažniji lokalni kortikosteroidi. Od ostalih čimbenika za nastanak bolesti važni su: razni kožni iritansi, fizikalni čimbenici, hormonski čimbenici i drugi. Osnovni patogenetski čimbenik jest poremećaj funkcije epidermalne barijere. Klinička slika ove bolesti je karakteristična i time je temelj postavljanja dijagnoze. Radi se o papulovezikuloznoj erupciji u perioralnoj regiji, s tipičnom uskom pošteđenom zonom oko ruba usnica. Promjene mogu biti smještene i u perinazalnom i periokularnom području, a postoji mogućnost njihovog konfluiranja. Tipični simptomi su osjećaj pečenja i boli zahvaćenog područja, uz povećanu suhoću kože. Granulomatozni perioralni dermatitis dječje dobi razlikuje se prvenstveno po dobi pacijenata koje zahvaća i po nalazu biopsije kože. Terapija se sastoji od lokalne i sustavne terapije. Terapijski pristup ovisi o težini kliničke slike i dobi pacijenta.

Ključne riječi: perioralni dermatitis, lokalni kortikosteroidi, terapija.

2. SUMMARY

Perioral dermatitis: diagnostic and therapeutic approach

Ana Kummer

Perioral dermatitis (POD) is common dermatosis, often with a chronic course. It primarily affects women, aged 15 to 45 years. Besides the classical form of POD, there is a lupus-like and granulomatous perioral dermatitis. Granulomatous form is more common in childhood. It affects children in prepubertal period, mostly boys. In etiology of POD prolonged use of topical products is important, of which the most important are topical corticosteroids. Other factors important for the occurrence of the disease include various skin irritants, physical factors, hormonal factors and others. The main pathogenic factor is epidermal barrier dysfunction. Clinical presentation of the disease is characteristic and thus the basis of diagnosis. It presents as a papulovesicular eruption in the perioral region, with typical narrow spared zone around the edge of the lips. Changes can be located in perinasal and periocular area, and there is a possibility of their confluence. Typical symptoms include burning sensation and pain of the affected areas, with increased skin dryness. Granulomatous perioral dermatitis in children differs primarily by the age of patients that are affected and histologic findings. Therapy consists of topical and systemic therapy. Therapeutic approach depends on the severity of the clinical presentation and the patient's age.

Keywords: perioral dermatitis, topical corticosteroids, therapy.

3. UVOD

Perioralni dermatitis (dermatitis perioralis) je prvi put opisan 1957. godine kad su Frumess i Lewis objavili rad u kojem opisuju 92 slučaja "na svjetlo osjetljivog seborejičkog dermatitisa" (Frumess & Lewis 1957). Mihan i Ayers dali su ovoj učestaloj dermatozi ime perioralni dermatitis 1964. godine (Mihan & Ayers 1964). Danas se često naziva "bolešću stjuardesa".

Od perioralnog dermatitisa najčešće obolijevaju žene u dobi od 15 do 45 godina, ali pojava bolesti također je zabilježena u djece te, znatno rjeđe, u muškaraca. U djece je učestalija pojava granulomatoznog perioralnog dermatitisa, također poznatog pod akronimom FACE (engl. facial Afro-Caribbean childhood eruption), s obzirom na to da se uglavnom javlja u djece crne rase. Dječji oblik perioralnog dermatitisa zahvaća djecu predpubertetske dobi te je, za razliku od perioralnog dermatitisa odrasle dobi, učestaliji u muškog spola.

Iako se ovoj bolesti još ne zna točan uzrok, postoje brojne pretpostavke. Od njih je, za sada, najuvjerljivija ona koja povezuje lokalnu primjenu kortikosteroida s pojavom perioralnog dermatitisa.

Kako je u današnje vrijeme perioralni dermatitis sve učestaliji, a u većini slučajeva se prezentira kožnim promjenama tipične distribucije, dijagnoza se obično postavlja iako, već na temelju kliničke slike.

4. PERIORALNI DERMATITIS

4.1. Definicija

Perioralni dermatitis je dermatoza subakutnog do kroničnog tijeka koja se manifestira pojavom grupiranih, rjeđe pojedinačnih papula, papulovezikula i papulopustula, veličine 1 do 2 milimetra, na eritematoznoj podlozi. Eflorescencije se tipično pojavljuju u perioralnoj regiji s karakterističnim slobodnim rubom kože oko vermilion, odnosno ruba usnice.

4.2. Epidemiologija

Nedavna istraživanja pokazuju da je perioralni dermatitis prilično česta dermatoza. Naime, podaci govore da čak 6% žena i 0.3% muškaraca koji se javljaju u dermatološku ambulantu dolaze upravo s tim problemom (Hofer 2002). Iako se u većini slučajeva perioralni dermatitis prezentira klasičnom kliničkom slikom, treba uzeti u obzir da ona može i varirati. U tim slučajevima moguća je pojava kožnih promjena ne samo u perioralnom, već i u perinazalnom i periokularnom području.

Perioralni dermatitis se nalazi u svim geografskim područjima, a najviše su pogođene osobe svijetle kože. Pojavljuje se predominantno u žena u dobi od 15 do 45 godina, s tim da je vršak incidencije perioralnog dermatitisa u drugom i trećem desetljeću života. U zadnje vrijeme u porastu je i broj muškaraca oboljelih od perioralnog dermatitisa, a pretpostavlja se da do toga dolazi zbog promjene navika u uporabi kozmetičkih preparata. Također se pojavljuje i u dječjoj dobi, no u tom razdoblju su predominantno zahvaćena djeca muškog spola (Zeba 2003), dok je vršak incidencije u predpubertetskom razdoblju. Uspoređujući kliničku sliku između odraslih bolesnika i djece, pokazalo se da su u djece češće zahvaćena veća područja lica s tipičnim

širenjem na perinazalno i periorbitalno područje.

4.3. Etiopatogeneza

Perioralni dermatitis predstavlja reakciju intolerancije kože lica na ponavljajuću iritaciju. Sličan poremećaj javlja se i na drugim područjima, posebice periokularnom području, a ta pojava naziva se periokularni dermatitis (Dirschka & Tronnier 2004). Smatra se da je podloga za razvoj perioralnog dermatitisa poremećaj funkcije epidermalne barijere, a istovremeno je u većine bolesnika zabilježena atopijska diateza (Dirschka i sur. 2003).

Granulomatozni perioralni dermatitis dječje dobi obilježen je nastankom perifolikularne granulomatozne reakcije. Smatra se da ona nastaje kao posljedica fokalne upale i disrupcije folikularnog zida.

Točna etiopatogeneza perioralnog dermatitisa za sad nije potpuno jasna, no s obzirom na porast prevalencije u zadnjih 40 godina predloženo je nekoliko etiopatogenetskih čimbenika.

4.3.1. Lokalni kortikosteroidi

Općenito, lokalni kortikosteroidi se primjenjuju u brojnim indikacijama u dermatologiji. Nosač u koji je kortikosteroid uklopljen utječe na količinu apsorpcije i snagu djelovanja lijeka (Ayres & Hooper 1978). Masti povećavaju penetraciju lijeka, a zahvaljujući svom okluzivnom efektu povećavaju i hidraciju *stratuma corneuma*. Dodatak propilen-glikola povećava topljivost kortikosteroida u nosaču, povećavajući njegov terapijski učinak na kožu.

Razina apsorpcije lijeka varira među pojedincima, ali ovisno i o području na kojem je primjenjen lijek. Područje vrata i lica apsorbira veće količine kortikosteroida. Ako uz to postoji poremećaj epidermalne barijere postoji i veća vjerojatnost da se jave lokalne nuspojave primjene lijeka (Turpeinen i sur. 1988). Jedna od mogućih popratnih pojava dugotrajne primjene lokalnih kortikosteroida na licu jest razvoj perioralnog dermatitisa.

Osim što mogu izazvati pojavu perioralnog dermatitisa, lokalni kortikosteroidi češće uzrokuju njegovu egzacerbaciju. Obično bolesnici započinju primjenu manje potentnih kortikosteroidnih preparata zbog bolesti poput početnog seborejičkog dermatitisa, rozaceje ili acne vulgaris. Takva nekritična upotreba lokalnih kortikosteroida često prethodi kliničkoj manifestaciji perioralnog dermatitisa. Iako slijedi prolazno poboljšanje početnog stanja, ubrzo uslijedi pojava perioralnog dermatitisa, zbog čega se nerijetko započinje s primjenom visokopotentnih kortikosteroida pa se perioralni dermatitis nadalje pogoršava. Perioralni dermatitis može se pojaviti i nakon primjene inhalacijskih kortikosteroida. Primjena kortikosteroida gotovo je uvijek zabilježena u anamnezi bolesnika muškog spola.

Dugotrajna primjena lokalnih kortikosteroida u djece može izazvati pojavu granulomatoznog perioralnog dermatitisa, posebnog oblika perioralnog dermatitisa specifičnog za dječju dob.

Jedna od teorija jest da lokalni kortikosteroidi oštećuju stijenku folikula dlake (Kaidbey & Kligman 1974) što dovodi do edema u stanicama folikula (Marks & Black 1971). Pojava je opisana kod uporabe fluoriranih, ali i nefluoriranih kortikosteroida.

Kako lokalni kortikosteroidi dovode do još izraženijeg oštećenja epidermalne barijere, kontraindicirani su u liječenju perioralnog dermatitisa (Kolbe i sur. 2001).

4.3.2. Kožni iritansi

Neki autori smatraju da su osobe s izrazito suhom kožom, primjerice bolesnici s atopijskim dermatitisom, više izložene riziku za razvoj perioralnog dermatitisa. Do toga dolazi zbog pretjerane uporabe teških i hidratantnih krema, posebice ako su na bazi vazelina ili parafina, jer se razvija folikularna okluzija i iritacija.

U predkliničkoj fazi bolesti kontinuirana uporaba lokalnih preparata na licu dovodi do poremećaja epidermalne barijere što kao posljedicu ima edem rožnatog sloja (*stratuma corneuma*). Zbog promjene funkcije epidermalne barijere dolazi do povišenog transepidermalnog gubitka vode (Dirschka i sur. 2004) koji je praćen osjećajem napetosti i suhoće kože. Kako bi se smanjio osjećaj nelagode, bolesnici počinju pojačano koristiti lokalne preparate što stvara začarani krug iritacije.

Također se kao mogući uzrok spominju dekorativna kozmetika poput ruževa za usne, kreme za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom, fluorirane paste za zube, a pretpostavlja se da se reakcija može javiti i kao posljedica preosjetljivosti na živu iz amalgamskih plombi.

Granulomatozni perioralni dermatitis u dječjoj dobi može se javiti kao reakcija na gumu za žvakanje, formaldehid ili primjenu antiseptičkih otopina u području lica (Hafeez 2003).

4.3.3. Fizikalni čimbenici

Izloženost suncu odnosno ultraljubičastom zračenju mogući je kofaktor za razvoj perioralnog dermatitisa. Mnogi bolesnici opisuju pogoršanje kožnih promjena tijekom ljeta, no jednak broj oboljelih navodi pogoršanje stanja tijekom zime. U nekih bolesnika opaženo je pogoršanje stanja nakon dulje izloženosti vjetru.

4.3.4. Hormonski čimbenici

Kako su oboljeli većinom žene, smatra se da među moguće etiološke čimbenike spadaju hormonske promjene te posebice uzimanje oralnih kontraceptiva. Neke bolesnice primjećuju i predmenstrualna pogoršanja kožnih promjena.

4.3.5. Mikrobiološki čimbenici

Premda još nije detaljno istražen moguć učinak mikroorganizama na razvoj perioralnog dermatitisa, zabilježeni su slučajevi u kojima je utvrđena njihova prisutnost u kožnim lezijama. Neki od njih su *Candida albicans*, fuziformne bakterije i grinja *Demodex folliculorum*. Pretpostavlja se da bi navedeni uzročnici mogli imati ulogu u pojavi opisanih kožnih promjena iako još ne postoje studije koje bi to sa sigurnošću potvrdile.

4.4. Klinička slika

4.4.1. Klasični perioralni dermatitis

Perioralni dermatitis tipično se prezentira brojnim sitnim, crvenim do crveno-smeđim papulama, papulovezikulama i rjeđe papulopustulama na eritematoznoj podlozi. Eritem je oštro ograničen dok su papulovezikule promjera 1 do 2 mm. Mjesto

izbijanja eflorescencija također je karakteristično. Naime, one se većinom pojavljuju perioralno i to u 39% slučajeva, ali uz prepoznatljivo pošteđeno područje oko samog ruba usnica. Lezije su češće grupirane nego pojedinačne, a mogu i konfluirati te zahvatiti veća područja. Konfluiranje se češće viđa u području nazolabijalnih brazdi, u području brade te perinazalne regije, što se vidi u čak 10% bolesnika s perioralnim dermatitisom.

Osim perioralnog područja, kožne promjene se mogu javiti u području nazolabijalnih brazdi, na bradi i koži periorbitalnih regija. U slučaju pojave opisanih promjena u području donjih vjeđa, govorimo o periokularnom dermatitisu. Bolest rijetko zahvaća šira područja lica, ali može se proširiti i na glabelu, gornje vjeđe, bradu i čelo.

Difuzno eritematozna koža pokazuje znakove diskretnog ljuskanja, a nezahvaćena okolna koža često je suha. U kasnijim fazama bolesti moguća je i atrofija kože. Od subjektivnih simptoma perioralnog dermatitisa najizraženiji su osjećaj napetosti, lagano peckanje te bolnost zahvaćenog područja, a rjeđe svrbež.

U bolesnika s dugotrajnim perioralnim dermatitisom moguća je pojava sekundarne bakterijske kolonizacije ili infestacije grinjama *Demodex*. Prisutnost mikroorganizama u kožnim lezijama može ih učiniti jače izraženima. U tom slučaju učestalije su papulopustule.

U svakodnevnom radu može se koristiti i indeks težine kliničke slike perioralnog dermatitisa ili PODSI (engl. perioral dermatitis severity index). Indeks uzima u obzir karakteristične kožne promjene poput eritema, papula i ljuskanja, a svaka kožna

promjena nosi od 0 do 3 boda. Kako bi se dobio PODSI indeks zbraja se iznos bodova pojedinih kožnih promjena. S obzirom na opseg promjena i težinu kliničke slike, definirana su tri stupnja bolesti, a maksimalni mogući broj ostvarenih bodova jest 9 (tablica 1.). Blagi perioralni dermatitis određen je PODSI indeksom od 0.5 do 2.5, umjereni perioralni dermatitis indeksom od 3.0 do 5.5, a teški perioralni dermatitis indeksom od 6.0 do 9.0. PODSI indeks osmišljen je 2005. godine, a, osim za ocjenu težine bolesti, prvenstveno se koristi u kliničkim studijama za objektivnu evaluaciju terapijskih rezultata (Wollenberg & Oppel 2006).

Tablica 1. Indeks težine kliničke slike perioralnog dermatitisa (prilagođeno prema Wollenberg & Oppel 2006.)

	ERITEM	PAPULE	LJUSKANJE
0	nema promjena	nema promjena	nema promjena
1	blag, blijedo-ružičast	nekoliko sitnih papula boje kože	fino, jedva primjetno ljuskanje
2	manja eritematozna područja	veći broj diseminiranih papula	umjereno ljuskanje
3	veća eritematozna područja	brojne papule koje konfluiraju	opsežno ljuskanje

Dijagnozu perioralnog dermatitisa često se može postaviti već na temelju kliničke slike, no iscrpnija anamneza pa i biopsija kožnih promjena mogu biti od pomoći u nejasnim slučajevima. Sam tijek bolesti nerijetko je kroničan. U većini slučajeva bolest se izliječi bez relapsa, no bez obzira na to treba obratiti pažnju na bolesnikovo psihičko stanje. Izraženije kožne lezije mogu dovesti do uočljivijih promjena izgleda lica. Takve okolnosti, uz produljen tijek bolesti, mogu dovesti do psihičkih poremećaja

poput depresije. Povećana razina stresa zbog nedovoljno brzog oporavka u nekih bolesnika može dovesti i do nepridržavanja propisane terapije što samo pogoršava stanje kože i produljuje oporavak.

4.4.2. Lupoidni perioralni dermatitis

Lupoidni perioralni dermatitis klinička je varijanta perioralnog dermatitisa. Ono što ga razlikuje od klasičnog perioralnog dermatitisa jest pojava gustih agregata većih i sukulenčnih papula. Papule su crveno-smeđe boje, a moguć je i nastanak papuloskvamoznih lezija. Osim perioralno, kožne promjene mogu biti lokalizirane i periorbitalno. Dijaskopijom se nalazi žućkasta diskoloracija lezija. Još jedna razlika u odnosu na klasični perioralni dermatitis jest veća vjerojatnost pojave ožiljaka nakon cijeljenja lezija.

4.4.3. Granulomatozni perioralni dermatitis dječje dobi

Granulomatozni perioralni dermatitis učestaliji je u dječjoj dobi, a predstavlja poseban oblik perioralnog dermatitisa. Prvi put je opisan 1970. godine. Gianotti i suradnici opisali su ga u petero djece u dobi od 2.5 do 7 godina (Gianotti i sur. 1970). Marten i suradnici su 1974. godine opisali 22 djece crne rase s papuloznom erupcijom ograničenom na lice (Marten i sur. 1974). Williams 1990. godine granulomatozni perioralni dermatitis opisuje akronimom FACE (engl. facial Afro-Caribbean childhood eruption), s obzirom na učestaliju pojavnost u djece crne rase (Williams i sur. 1990). Tek 1996. ovaj entitet dobiva svoj sadašnji naziv, poznat pod akronimom CGPD (childhood granulomatous periorificial dermatitis), kako bi se razlikovao od klasičnog oblika perioralnog dermatitisa i kako bi se izbjeglo ograničenje dijagnoze na djecu isključivo crne rase (Knautz & Lescher 1996).

Kao i kod klasičnog oblika perioralnog dermatitisa, etiologija granulomatoznog perioralnog dermatitisa nije do kraja razjašnjena, ali utvrđeno je da pojavi i ove bolesti znatno pridonosi produljena primjena lokalnih kortikosteroida na licu.

Javlja se u djece u dobi od 7 mjeseci do 14 godina, uglavnom u predpubertetskom razdoblju (Manders & Lucky 1992). Iako se češće pojavljuje u djece tamne puti, zabilježena je pojava i u djece svijetle puti (Urbatsch i sur. 2002). Bolest se javlja u djece oba spola, no ipak učestalije u dječaka.

Granulomatozni perioralni dermatitis prezentira se asimptomatskim, diskretnim monomorfnim promjenama smještenim primarno perioralno, uz moguću pojavu u perinazalnom i periokularnom području. Također postoji mogućnost ektrafacijalne distribucije eflorescencija, primjerice na trupu ili udovima. Kožne promjene javljaju se u obliku sitnih, žutih do žuto-smeđih ili crvenkastih papula, nikad pustula, promjera 1 do 3 mm. Oko lezija može se uočiti i blaga deskvamacija. Sam tijek bolesti relativno je blag s obzirom na to da se bolest sama povuče nakon nekoliko mjeseci. U većini slučajeva terapija nije potrebna. Bolest prolazi bez stvaranja ožiljaka i bez rezidualnih poremećaja pigmentacije.

4.5. Dijagnoza

Klinička slika temelj je postavljanja dijagnoze perioralnog dermatitisa. Karakterističan klinički znak perioralnog dermatitisa jest klasična raspodjela kožnih promjena u perioralnoj regiji, uz tipičnu poštedu uskog areala oko samog ruba usnica. Simptom koji se gotovo uvijek javlja jest osjećaj povećane napetosti kože. Osim što su bolesnici predominantno žene, a u granulomatoznog oblika perioralnog dermatitisa

djeca, u postavljanju dijagnoze može pomoći i detaljnija anamneza o prethodnoj prolongiranoj primjeni lokalnih preparata na području lica, a posebice lokalnih kortikosteroida.

U slučaju nejasne kliničke slike, biopsija kože može olakšati postavljanje dijagnoze. Preporuča se biopsirati čitavu papulu s brade ili nazolabijalnog područja. Pošto histološke promjene nisu uvijek tipične, same za sebe ne mogu biti odlučujući faktor u postavljanju dijagnoze, ali zajedno s kliničkom slikom, na temelju koje se dijagnoza i postavlja, mogu učvrstiti njenu vjerojatnost.

Ako se radi o ranoj papuloznoj leziji, bit će uočljive promjene poput akantoze, odnosno zadebljanja *stratuma spinosuma*, epidermalnog edema i parakeratoze. Također je moguće uočiti i ektatične venule uz perivaskularni infiltrat limfocita. I periferna područja folikula dlake pokazuju prisutnost edema, spongioze i infiltraciju upalnim stanicama. Bude li biopsijom zahvaćena kasna papulozna lezija, bit će uočljivija difuzna hiperplazija vezivnog tkiva i lojnih žlijezda (Ljubojević i sur. 2002).

Prisutnost perifolikularnih granuloma ovisi pak o kliničkom tipu perioralnog dermatitisa, a u nekim slučajevima jedino je biopsija metoda razlikovanja klasičnog od granulomatoznog perioralnog dermatitisa. Kod granulomatoznog perioralnog dermatitisa prisutni su nekazeozni granulomi oko folikula dlake u području gornjeg dermisa, a sastavljeni su od epiteloidnih histiocita i limfocita. Upalni infiltrat može biti manje ili više difuzan. Također je moguće vidjeti epidermalne promjene u vidu blage do umjerene spongioze. Važno je naglasiti da su kod granulomatoznog perioralnog dermatitisa bojanja i kulture uzoraka kožnih promjena uvijek negativne na

mikroorganizme.

4.6. Diferencijalna dijagnoza

4.6.1. Diferencijalna dijagnoza klasičnog POD

Diferencijalna dijagnoza klasičnog oblika perioralnog dermatitisa uključuje brojne dermatoze (Wolff i sur. 2008). Među najvažnijima su:

- rosacea
- seborejički dermatitis
- granulomatozni perioralni dermatitis dječje dobi
- kontaktni alergijski dermatitis
- iritativni kontaktni dermatitis
- "lip licking" heilitis.

U diferencijalnoj dijagnozi klasičnog perioralnog dermatitisa u obzir treba uzeti i:

- acne vulgaris
- Gram-negativni folikulitis
- demodikozu
- acrodermatitis enteropatica
- eruptivne siringome.

4.6.1.1. Rosacea

Rosacea je kronična dermatoza lica koja obično nastaje u osoba starije životne dobi, nešto češće u žena između 40. i 50. godine života. Najčešće obolijevaju osobe s pojačanom vazolabilnošću, što dovodi do kongestivne hiperemije. Uz eritem i

teleangiektazije moguća je pojava papula i papulopustula, a promjene se tipično nalaze u centrofacijalnoj regiji. Teži oblici uključuju komplikacije poput rhinophyme (gomoljasto bujanje nosa zbog hipertrofije veziva i proliferacije lojnica) i keratokonjuktivitisa.

4.6.1.2. Seborejički dermatitis

Seborejički dermatitis je kronična recidivirajuća upala seborejičkih područja kože. Češće se javlja u muškaraca, a kožne promjene zahvaćaju područje vlasišta, lica, retroaurikularno, presternalno i interskapularno područje. Promjene se tipično javljaju na vlasištu, u obliku oštro ograničenih žarišta ružičasto-crvene boje, prekrivenih bijelim ljuskama koje se pojačano ljušte. U seborejičkom dermatitisu lica poglavito su zahvaćene obrve, glabela, nosna krila i perinazalna regija. Tu se nalaze neoštro ograničena ružičasta žarišta uz pitirijaziformnu deskvamaciju i povremen svrbež.

4.6.1.3. Kontaktni alergijski dermatitis

Kontaktni alergijski dermatitis je upalna dermatoza koja nastaje kao posljedica imunosno posredovane reakcije preosjetljivosti tipa IV. Može se pojaviti na bilo kojem dijelu tijela koji je bio u kontaktu s alergenom. Kontaktni alergijski dermatitis najčešće je posljedica reakcije na zubnu pastu, lateks, dekorativnu kozmetiku i drugo. Na koži se mogu uočiti različite promjene. Eritematozni stadij manifestira se eritemom i edemom kože, a nakon njega slijedi pojava vezikuloznog te madidirajućeg stadija, s erozijama i vlaženjem. Karakterističan je jak svrbež.

4.6.1.4. Iritativni kontaktni dermatitis

Iritativni kontaktni dermatitis je upalna bolest kože u čijem nastanku ne sudjeluju

imunosni mehanizmi. Čest je u djece i u osoba s osjetljivom kožom, a predisponirajući čimbenici su oštećena zaštitna barijera kože i atopijska diateza. Nastaje kao reakcija na ponavljano izlaganje tvarima niske toksičnosti, poput nekih sastojake hrane, klimatske čimbenike i mehaničke čimbenike. Početni eritematozni stadij, karakteriziran vezikulama i jakom eksudacijom, prelazi u stadij obilježen pojavom krusta i obnovom rožnatog sloja. Kao posljedica pojačane keratinizacije javlja se ljuštenje kože.

4.6.1.5. "Lip-licking" heilitis

U dječjoj dobi također se javlja i takozvani "lip-licking" heilitis, kao reakcija na oblizivanje usana. Češći je u djece s manifestnim atopijskim dermatitisom ili u djece s atopijskom diatezom. Obilježen je pojavom eritematoznih, ponekad eksudativnih promjena u perioralnoj regiji. Za razliku od perioralnog dermatitisa, promjene su proširene do vermilion, bez karakteristične pošteđene zone, uz dobro vidljivu granicu prema nezahvaćenoj koži.

4.6.1.6. Acne vulgaris

Acne vulgaris nastaje u razdoblju puberteta i zahvaća mlade ljude oba spola. Kožne promjene se javljaju na seborejičkim područjima, a posljedica su pojačanog učinka androgena na lojnice, što dovodi do njihove hipertrofije i hiperfunkcije te do pojačanog izlučivanja loja u folikul. Kao posljedica poremećene keratinizacije sebacealnih folikula dolazi do suženja pilosebacealnog ušća te retencije loja i epitelnih stanica. Takav sadržaj se skruti i naziva se komedonom. Osim tipične prisutnosti komedona moguća je pojava papula, pustula, nodula ili cista. Promjene se nalaze na čelu, obrazima, nosu i bradi, a također se javljaju na leđima i preternalno.

4.6.1.7. Gram-negativni folikulitis

Folikulitis je bakterijska infekcija folikula dlake. Gram-negativni folikulitis često se javlja kao komplikacija akne ili rozaceje, poglavito nakon prolongirane primjene lokalnih antibiotika odnosno razvoja bakterijske rezistencije. Za razliku od perioralnog dermatitisa, u kliničkoj slici prevladavaju pustule koje se nalaze u području obraza, brade i ispod nosa.

4.6.1.8. Demodikoza

U bolesnika smanjene imunosti značajno se povećava kolonizacija *Demodex folliculorum*, što dovodi do pojačane keratinizacije i proširenja folikula dlake. Učestalije se javlja u bolesnika s rosaceom, a najizraženije su promjene oko trepavica. Prisutne su kožne promjene u obliku pustula, uz osjećaj svrbeža, a na vjeđama se javlja ljuskanje.

4.6.1.9. Acrodermatitis enteropatica

Acrodermatitis enteropatica je autosomno recesivno nasljedna bolest koja se javlja u dojenačkoj dobi. Uzrokovana je poremećenom apsorpcijom cinka što dovodi do niske razine cinka u serumu (ispod 50 µg/dL). Klasični trijas simptoma čine dermatitis, alopecija i dijareja. Kožne promjene javljaju se perioralno, u području pelenske regije, na koljenima, laktovima i prstima. Na koži su prisutne vezikule, pustule i erozije na eritematoznoj podlozi.

4.6.1.10. Eruptivni siringomi

Siringomi su benigni tumori nastali iz izvodnih kanala žlijezda znojnice, u obliku multiplih čvorića boje kože. Pojavljuju se u predjelu donje vjeđe ili na širem području

koje, osim lica, zahvaća vrat i prsa. Histološki nalaz je karakterističan; nalaze se cistične promjene koje su građene od dvaju slojeva epitelnih stanica, a smještene u gornjem dermisu.

4.6.2. Diferencijalna dijagnoza CGPD

Od granulomatoznog perioralnog dermatitisa dječje dobi treba razlikovati:

- klasični perioralni dermatitis
- granulomatoznu rozaceju
- sarkoidozu
- lupus miliaris disseminatus faciei
- Blau sindrom.

4.6.2.1. Granulomatozna rosacea

Granulomatozna rosacea javlja se u žena između 30. i 50. godine života, a obično zahvaća središnju trećinu lica, posebno periokularno i perinazalno područje. Prisutne su žuto-smeđe papule, uz eritem, edem, teleangiektazije i papulopustule (Wilkin 1983). Biopsija otkriva prisutnost takozvanih "tuberkuloidnih" granuloma, sačinjenih od epiteloidnih histiocita i multinuklearnih stanica, uz veći broj prisutnih limfocita.

4.6.2.2. Sarkoidoza

Sarkoidoza je granulomatozna multisustavna bolest koja se vrlo rijetko javlja u dječjoj dobi. U trećine oboljelih javljaju se kožne promjene koje se mogu pojaviti bilo gdje na tijelu, a na licu se javljaju u obliku žuto-smeđih makula i papula. Histološki, radi se o "golim" granulomima, bez upalnih stanica unutar i u okolici granuloma. Gotovo uvijek su prisutni simptomi poput općeg umora, gubitka tjelesne mase, artralgijske, uveitisa,

vrućice, kašlja ili dispneje (English i sur. 2001). Kako kod granulomatoznog perioralnog dermatitisa nema pojave sustavnih simptoma, postavljanje dijagnoze mogu olakšati dijagnostički postupci poput rendgena toraksa, biopsije kože ili oftalmološkog pregleda koji pouzdano mogu isključiti dijagnozu bolesti poput sarkoidoze.

4.6.2.3. Lupus miliaris disseminatus faciei

Lupus miliaris disseminatus faciei češće se javlja u odrasloj populaciji i klinički je obilježen kroničnom papuloznom erupcijom u središnjem dijelu lica. Predilekcijsko mjesto izbijanja kožnih promjena su vjeđe. Lezije se pojavljuju u obliku crvenih ili žuto-smeđih papula. Histološka analiza pokazuje dobro formirane granulome, sačinjene od epiteloidnih stanica, uz prisutnost centralne kazeozne nekroze. Iako klinički tijek završava spontano (unutar 12 do 24 mjeseca), zaostaju ožiljci (el Darouti & Zaher 1993).

4.6.2.4. Blau sindrom

Blau sindrom je rijetka, autosomno dominantno nasljedna bolest. Obilježen je promjenama na koži, te pojavom sinovijalnih cista, artritisa i uveitisa. Obično se javlja prije četvrte godine života i najprije se manifestira granulomatoznim dermatitisom na licu koji se s vremenom proširi na trup i udove.

4.7. Terapija

Terapija perioralnog dermatitisa može biti lokalna ili sustavna. Terapijski pristup ovisi o težini kliničke slike (PODSI indeksu), prethodno primjenjivanoj terapiji te suradljivosti bolesnika odnosno pridržavanju preporučene terapije. Pri tome valja

uzeti u obzir i razinu psihičkog opterećenja koju ova bolest može prouzročiti.

Općenito, blaži oblici bolesti uspješno se liječe lokalnom terapijom, dok je u umjereno teških i teških oblika bolesti obično potrebno uvesti sustavnu terapiju. Važno je temeljem iscrpne anamneze dobiti podatke o prethodnoj primjeni lokalnih pripravaka, poglavito lokalnih kortikosteorida. Naime, terapija započinje potpunim prestankom primjene svih lokalnih pripravaka, što se naziva nultom terapijom. U blagih oblika perioralnog dermatitisa obično je dovoljna nulta terapija, a ukoliko za 3 tjedna ne dođe do redukcije PODSI indeksa za 50% prelazi se na primjenu lokalnih pripravaka. U srednje teških i teških oblika perioralnog dermatitisa sustavna terapija se uvodi ukoliko se nakon 3 tjedna primjene lokalne terapije ne postigne poboljšanje. Sustavna terapija obično traje 6 do 8 tjedana, a iznimno, u refrakternim slučajevima, može biti dulja. Valja napomenuti da kod perioralnog dermatitisa induciranog lokalnom kortikosteroidnom terapijom prvih nekoliko dana nakon prekida primjene lokalnih kortikosteorida nastaje prolazno pogoršanje što se naziva "rebound fenomen".

Uz adekvatan odabir terapije i dobru suradnju bolesnika u većini slučajeva postiže se potpuna regresija bolesti, uz rijetku pojavu relapsa.

4.7.1. Lokalna terapija

Ne postoji zlatni standard u lokalnoj terapiji perioralnog dermatitisa pošto mnogi lijekovi djeluju na poboljšanje kliničke slike. Lokalna terapija je prvi izbor u liječenju umjereno teškog oblika perioralnog dermatitisa, a primjenjuje se i nakon neuspjele nulte terapije, u razmaku od 3 tjedna.

4.7.1.1. Nulta terapija

Nulta terapija podrazumijeva prestanak primjene svih lokalnih preparata, posebice lokalnih kortikosteroida i kozmetike bogate lipidima. Takva terapija obično je terapija izbora u blagih oblika perioralnog dermatitisa. Učinkovita je i u djece s granulomatoznim perioralnim dermatitisom koji inače prolazi spontano, što je važno naglasiti bolesnicima kako bi se suzdržali od daljnje primjene lokalnih preparata.

U mnogim slučajevima ovakav terapijski pristup dovodi do poboljšanja stanja kože, a u discipliniranih bolesnika, s dobrom prilagodbom na terapiju, i do izliječenja (Weber & Thurmayr 2005).

4.7.1.2. Metronidazol

Metronidazol je sintetički derivat nitroimidazola s antimikrobnim i protuupalnim svojstvima. Njegov protuupalni učinak počiva na inhibiciji upalnih medijatora koje stvaraju neutrofili, inhibiciji kemotaksije limfocita i supresiji stanično posredovane imunosti. Također posjeduje antioksidativna svojstva (Schmadel & McEvoy 1990).

U prospektivnoj studiji u kojoj je sudjelovalo 108 bolesnika s perioralnim dermatitisom, dio bolesnika je liječen lokalnim 1% metronidazolom dva puta dnevno, a dio bolesnika je peroralno uzimao tetracikline. Liječenje je trajalo 8 tjedana (Veien i sur. 1991). Iako je metronidazol doveo do smanjenja broja papula za 92%, tetraciklini su ipak pokazali veću uspješnost u liječenju perioralnog dermatitisa. U bolesnika koji su ih uzimali došlo je do potpune regresije papula.

Iako metronidazol dovodi do poboljšanja kliničke slike perioralnog dermatitisa, u

odraslih je bolji izbor peroralna primjena tetraciklina. U slučaju da su tetraciklini kontraindicirani, primjerice u male djece s granulomatoznim oblikom perioralnog dermatitisa, ili bolesnik odbija sustavnu antibiotsku terapiju, lokalni metronidazol mogući je terapijski izbor. Ako ne dođe do poboljšanja kliničke slike unutar 3 tjedna, ipak se preporuča sustavna terapija antibioticima.

4.7.1.3. Lokalni eritromicin

U studiji koja je obuhvaćala 99 bolesnika s perioralnim dermatitisom, 33 bolesnika tretirana su lokalnim eritromicinom, 35 bolesnika uzimalo je doksiciklin per os, a 31 bolesnik uzimao je placebo (Weber i sur. 1993). Klinička slika značajno se poboljšala u bolesnika koji su tretirani lokalnim eritromicinom i bolesnika koji su peroralno uzimali tetraciklin, u odnosu na grupu koja je uzimala placebo. Također je zabilježeno da nema razlike u učinkovitosti između lokalnog eritromicina i doksiciklina primjenjenog peroralno.

4.7.1.4. Azelaična kiselina

Krema s 20% azelaičnom kiselinom primjenjena je na 10 bolesnika s perioralnim dermatitisom, od kojih je 6 u anamnezi imalo prethodno korištenje lokalnih kortikosteroida (Jansen 2004). U 4 od 6 bolesnika koji su prethodno koristili lokalne kortikosteoride došlo je do inicijalne egzacerbacije. Unutar 2 do 6 tjedana primjene azelaične kiseline došlo je do izliječenja svih bolesnika, a u narednih 4 do 10 mjeseci, koliko je trajao period praćenja, nije došlo do ponovne pojave bolesti.

Uporaba kreme s 20% azelaičnom kiselinom također se pokazala učinkovitom u studiji u kojoj je osmero djece, u dobi od 3 do 12 godina, imalo perioralni dermatitis

(Jansen & Grabbe 2007). Do izliječenja je došlo unutar 4 do 8 tjedana.

4.7.1.5. Adapalen

Adapalen je lokalni retinoid. U jednoj studiji (Jansen 2002) zabilježen je dobar terapijski učinak 0.1% adapalena u bolesnice stare 32 godine. Nakon 4 tjedna terapije došlo je do potpunog izliječenja.

4.7.1.6. Pimekrolimus

Pimekrolimus je imunosupresivni lijek čija su se svojstva pokazala učinkovitima u studiji koja je obuhvaćala jednog bolesnika s perioralnim dermatitisom (Rodriguez i sur. 2007). Nakon 2 tjedna lokalne primjene 1% pimekrolimusa došlo je do izliječenja. Još jedna studija, provedena na 40 odraslih bolesnika, starosti 21 do 69 godina, pokazala je djelotvornost pimekrolimusa u liječenju perioralnog dermatitisa. Krema s 1% pimekrolimusom primjenjivana je dva puta dnevno tijekom 4 tjedna. Već nakon dva tjedna primjene kreme došlo je do ciljane redukcije PODSI indeksa za 50% (Oppel i sur. 2007).

4.7.1.7. Takrolimus

U jednom prikazu slučaja (Gerber i sur. 2005), bolesnica s perioralnim dermatitisom, stara 49 godina, liječena je 0.1% takrolimusom. Nakon 4 tjedna primjene došlo je do značajnog poboljšanja stanja kože.

4.7.1.8. Ihtiol (amonijev bituminosulfonat)

Preparat s 2% amonijevim bituminosulfonatom korišten je u terapiji 21 bolesnika s perioralnim dermatitisom (Nüchel i sur. 2000). Liječenje je trajalo 6 tjedana. PODSI

indeks smanjio se za 50% unutar prva dva tjedna terapije, a učinak je ostao postojan i u daljnjem tijeku provođenja studije.

4.7.1.9. Fotodinamička terapija

Fotodinamička terapija s 5-aminolevulinskom kiselinom također se pokazala učinkovitom u liječenju perioralnog dermatitisa. Od 21 bolesnika 14 ih je dovršilo provođenje studije. Tijekom tjedna fotodinamička terapija je provedena u 4 navrata, a po završetku liječenja 92% bilo ih je izliječeno (Richey & Hopson 2006).

4.7.2. Sustavna terapija

Iako perioralni dermatitis rijetko zahtijeva sustavnu terapiju, ona postaje neizbježna ako nakon 3 tjedna lokalne terapije ne dođe do poboljšanja kliničke slike. Također može biti i terapija prvog izbora u liječenju teškog oblika perioralnog dermatitisa. Ukupno trajanje sustavne terapije perioralnog dermatitisa ne bi trebalo biti dulje od 8 tjedana, osim ako se ne radi o teškom obliku perioralnog dermatitisa, refraktornom na terapiju.

4.7.2.1. Oralni tetraciklini

Točan mehanizam djelovanja tetraciklina u liječenju perioralnog dermatitisa nije poznat, no zna se da se njihova učinkovitost temelji na protuupalnom djelovanju.

U liječenju perioralnog dermatitisa primjenjuju se minociklin ili doksiciklin. Minociklin se uzima dva puta dnevno, u dozi od 50 do 100 mg, dok se doksiciklin uzima u dozi od 100 do 200 mg dnevno. Nakon 3 do 4 tjedna liječenja doza lijekova se smanjuje i nastavlja se do potpune regresije kliničkih simptoma. Ukupno trajanje liječenja je 8 do

10 tjedana. Nakon prekida terapije rijetko se zapažaju recidivi bolesti (Macdonald & Feiwel 1972).

Terapija tetraciklinima kontraindicirana je u djece mlađe od 8 godina, u trudnica (ili u žena u kojih postoji sumnja na trudnoću) te osoba alergičnih na tetracikline. U takvim okolnostima terapija izbora su makrolidi.

4.7.2.2. Oralni makrolidi

Kad su oralni tetraciklini kontraindicirani, oralni makrolidi su terapijska opcija. To je posebice važno u liječenju djece, s obzirom na to da se u dječjoj dobi češće javlja granulomatozni perioralni dermatitis. Eritromicin se primjenjuje u dozi od 500 mg 3 puta dnevno. U obzir dolazi i klaritromicin, u dozi od 250 mg, također 3 puta dnevno (Choi i sur. 2006).

4.7.2.3. Izotretinoin

Retinoidi se rijetko koriste u terapiji perioralnog dermatitisa, ali kod rezistentnih oblika bolesti pokazali su se učinkovitima. Terapija izotretinoinom trebala bi trajati 6 mjeseci, uz dnevnu dozu od 0.05 do 0.1 mg/kg. Provedene studije pokazale su uspješnost izotretinoina u terapiji granulomatoznog oblika perioralnog dermatitisa (Brunner i sur. 1995). Izotretinoin ima teratogeni učinak pa je stoga kontraindiciran u trudnica. U slučaju primjene izotretinoina u žena u generativnoj dobi obavezno je uvesti oralnu kontracepciju mjesec dana prije početka liječenja, za vrijeme liječenja i barem mjesec dana nakon prekida liječenja.

5. ZAKLJUČAK

Perioralni dermatitis sve je češći problem u svakodnevnom radu dermatologa, ali i liječnika primarne zdravstvene zaštite. Stoga je važno prepoznati ovu dermatozu kako bi se izbjegao pogrešan terapijski pristup i moguće produljenje trajanja bolesti. Klinička slika je osnova postavljanja dijagnoze. Karakteristična raspodjela kožnih promjena pobudit će sumnju na perioralni dermatitis, a anamneza o prethodno korištenim lokalnim pripravcima i biopsija kože mogu pomoći u razjašnjavanju netipičnih slučajeva. Najvažniji etiološki čimbenik u nastanku perioralnog dermatitisa jest lokalna primjena kortikosteroida.

Bolesniku je potrebno objasniti da se radi o relativno čestoj dermatози koja u velikom broju slučajeva regredira bez komplikacija, ali uz strpljenje i disciplinu prilikom provođenja terapije, što znači suzdržavanje od primjene bilo kakvih lokalnih pripravaka za koje postoji sumnja da su izazvali nastanak bolesti. Bolest je ponekad kroničnog tijeka, a mogući su i relapsi, prvenstveno ako se bolesnik ne pridržava terapije. Zbog toga je nužno pružiti psihičku potporu bolesnicima u cilju što bolje suradnje tijekom provođenja liječenja i poboljšanja kvalitete njihovog života.

U današnje vrijeme postoje mnoge uspješne terapijske mogućnosti, od kojih se bira ona najpogodnija s obzirom na težinu kliničke slike, dob bolesnika i bolesnikovu suradljivost tijekom provođenja terapije.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici docentici dr. sc. Zrinki Bukvić Mokos na velikoj pomoći i razumijevanju prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima, a posebno svojoj majci, na bezgraničnom strpljenju, potpori i optimizmu tijekom cjelokupnog školovanja.

Na kraju, hvala mojim dragim prijateljima što me motiviraju svakog dana i čine moj život ljepšim.

7. POPIS LITERATURE

Ayres PJ, Hooper G (1978) Assessment of the skin penetration properties of different carrier vehicles for topically applied cortisol. *Br J Dermatol* 99:307-17.

Brunner M, Megahed M, Hölzle E, Ruzicka T (1995) Granulomatous perioral dermatitis in childhood. Treatment with isotretinoin. *Acta Dermatol* 21:60-2.

Choi YL, Lee KJ, Cho HJ, Kim WS, Lee JH, Yang JM, Lee ES, Lee DY (2006) Case of childhood granulomatous periorificial dermatitis in a Korean boy treated by oral erythromycin. *J Dermatol* 33:806-8.

Dirschka T, Szliska C, Jackowski J, Tronnier H (2003) Impaired skin barrier and atopic diathesis in perioral dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 1:199-203.

Dirschka T, Tronnier H (2004) Periokuläre Dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2:274-8.

Dirschka T, Tronnier H, Fölster-Holst R (2004) Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol* 150:1136-41.

el Darouti M, Zaher H (1993) Lupus miliaris disseminatus faciei: pathologic study of early, fully developed, and late lesions. *Int J Dermatol* 32:508-11.

English JC 3rd, Patel PJ, Greer KE (2001) Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 44:725-43.

Frumess GM, Lewis HM (1957) Light-sensitive seborrheid. Arch Dermatol 75:245.

Gerber PA, Neumann NJ, Ruzicka T, Bruch-Gerharz D (2005) Periorale Dermatitis
Erfolgreiche Behandlung mit Tacrolimus. Hautarzt 56:967-8.

Gianotti F, Ermacora E, Bennelli MG, Caputo R (1970) Particuliere dermatite peri-
orale infantile. Observations sur 5 cas. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 77:341.

Hafeez ZH (2003) Perioral dermatitis: an update. Int J Dermatol 42:514-7.

Hofer T (2002) Hautmalignome in der dermatologischen Praxis: eine
Qualitätskontrolle. Hautarzt 53:666-71.

Jansen T (2002) Perioral dermatitis succesfully treated with topical adapalene. J Eur
Acad Dermatol Venereol 16:175-7.

Jansen T (2004) Azelaic acid as a new treatment for perioral dermatitis: results from
an open study. Br J Dermatol 151:933-4.

Jansen T, Grabbe S (2007) Perioral dermatitis in childhood - Clinical features,
etiopathogenesis and treatment with special reference to own experiences with the
use of 20% azelaic acid cream. Aktuelle Dermatologie 33:180-3.

Kaidbey KH, Kligman AM (1974) The pathogenesis of topical steroid acne. J Invest
Dermatol 62:31-5.

Knautz MA, Leshner JL Jr (1996) Childhood granulomatous periorificial dermatitis. *Pediatr Dermatol* 13:131-4.

Kolbe L, Kligman AM, Schreiner V, Stoudemayer T (2001) Corticoid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skin. *Skin Res Technol* 7:73-7.

Ljubojević S, Basta-Juzbašić A, Lipozenčić J (2002) Steroid dermatitis resembling rosacea: etiopathogenesis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 16:121-6.

Macdonald A, Feiwel M (1972) Perioral dermatitis: aetiology and treatment with tetracycline. *Br J Dermatol* 87:315-9.

Manders SM, Lucky AW (1992) Perioral dermatitis in childhood. *J Am Acad Dermatol* 27:688-92.

Marks R, Black MM (1971) Perioral dermatitis: a histopathological study of 26 cases. *Br J Dermatol* 84:242-7.

Marten RH, Presbury DG, Adamson JE, Cardell BS (1974) An unusual papular and acneiform facial eruption in the negro child. *Br J Dermatol* 91:435-8.

Mihan R, Ayres S Jr (1964) Perioral dermatitis. *Arch Dermatol* 89:803.

Nüchel C, Wilbrand G, Altmeyer P (2000) Pilot study on the efficacy and tolerance of a 2% Ichthyol formulation in perioral dermatitis. *Aktuelle Dermatologie* 26:391-4.

Oppel T, Pavicic T, Kamann S, Bräutigam M, Wollenberg A (2007) Pimecrolimus cream (1%) efficacy in perioral dermatitis - results of a randomized, double-blind, vehicle controlled study in 40 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21:1175-80.

Richey DF, Hopson B (2006) Photodynamic therapy for perioral dermatitis. *J Drugs Dermatol* 5:12-6.

Rodriguez-Martin M, Saez-Rodriguez M, Carnerero-Rodriguez A, Rodriguez-Garcia F, Cabrera de Paz R, Sidro-Sarto M, Guimera F, Sanchez R, Garcia-Bustinduy M, Noda-Cabrera A (2007) Treatment of perioral dermatitis with topical pimecrolimus. *J Am Acad Dermatol* 56:529-30.

Schmadel LK, McEvoy GK (1990) Topical metronidazole: a new therapy for rosacea. *Clin Pharm* 9(2):94-101.

Turpeinen M, Lehtokoski-Lehtiniemi E, Leisti S, Salo OP (1988) Percutaneous absorption of hydrocortisone during and after the acute phase of dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 5:276-9.

Urbatsch AJ, Friden I, Williams ML, Elewski BE, Mancini AJ, Paller AS (2002) Extrafacial and generalized granulomatous periorificial dermatitis. *Arch Dermatol* 138:1354-8.

Veien NK, Munkvad JM, Nielsen AO, Niordson AM, Stahl D, Thormann J (1991) Topical metronidazole in the treatment of perioral dermatitis. J Am Acad Dermatol 24:258-60.

Weber K, Thurmayr R, Meisinger A (1993) A topical erythromycin preparation and oral tetracycline for the treatment of perioral dermatitis: a placebo controlled trial. J Dermatol Treat 4:57-9.

Weber K, Thurmayr R (2005) Critical appraisal of reports on the treatment of perioral dermatitis. Dermatology 210:300-7.

Wilkin JK (1983) Rosacea. Int J Dermatol 22:393-400.

Williams HC, Ashworth J, Pembroke AC, Breathnach SM (1990) FACE-facial Afro-Caribbean childhood eruption. Clin Exp Dermatol 15:163-6.

Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (2008) Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7. izd. New York: McGraw Hill Medical, str. 709-12.

Wollenberg A, Oppel T (2006) Scoring of skin lesions with the Perioral Dermatitis Severity Index (PODSI). Acta Derm Venereol 86:254-5.

Zeba HH (2003) Perioral dermatitis: an update. Int J Dermatol 42:515-7.

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 28. kolovoza 1988. godine u Zagrebu, gdje sam završila osnovnu i srednju školu. Pohađala sam matematički gimnazijski smjer Pete gimnazije u Zagrebu. Nakon završene srednje škole upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. U akademskoj godini 2009./2010. bila sam demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju. Govorim engleski i početno njemački jezik.

